

Клиническое и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ювенильном артрите

С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, А.А. Баранов*, Ю.А. Валогина*

НИИ ревматологии РАМН, Москва; *Ярославская государственная медицинская академия

Цель исследования — определить концентрацию и частоту повышения уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и их диагностическое значение у детей с ранним ювенильным артритом (ЮА).

Материал и методы. Были исследованы на АЦЦП сыворотки крови 80 пациентов с ранним ЮА (36 девочек, 44 мальчика) в возрасте от 1,5 до 16 лет (средний возраст $8,5 \pm 5,03$ года). С ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) было 19 больных, ювенильным хроническим артритом (ЮХА) — 57, ЮА с длительностью болезни < 3 мес — 4. Системный вариант ЮА отмечен у 8 (10%) детей, полиартрикулярный — у 37 (46,2%), олигоартрикулярный — у 35 (43,8%). Длительность заболевания у всех детей не превышала 6 мес. Группу сравнения составили 54 взрослых пациента с ранним ревматоидным артритом (РА), 27 — с недифференцированным артритом (НДА), 37 условно здоровых детей. Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Axis Shield Diagnostics» (Великобритания), верхняя граница нормы — 5 ЕД/мл.

Результаты исследования. Повышенные уровни АЦЦП выявлены у 7 (8,8%) детей с ранним ЮА. У них частота обнаружения этого показателя была выше, чем у здоровых детей, однако ниже, чем у взрослых пациентов с РА, и сопоставима с таковой при НДА. АЦЦП определялись чаще при ЮРА, чем при ЮХА и у позитивных по ревматоидному фактору (РФ) больных. Более высокая концентрация наблюдалась у больных РФ-позитивным полиартрикулярным ЮА. Обнаружены корреляции АЦЦП с числом припухших и болезненных суставов, РФ.

Заключение. Частота выявления АЦЦП у пациентов с ранним ЮА достоверно выше, чем у здоровых детей, и сопоставима с частотой определения РФ. АЦЦП обладают высокой специфичностью для диагностики ЮРА (самостоятельной нозологической единицы в рамках ЮА) и являются фактором риска развития полиартрита. Раннее обнаружение АЦЦП изолированно или в комбинации с РФ у больных ЮА может служить основанием для своевременного назначения активной, нередко агрессивной терапии.

Ключевые слова: ранний ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный фактор.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина rafon@yandex.ru

THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES IN EARLY JUVENILE ARTHRITIS

S.O. Salugina, E.S. Fedorov, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, M.V. Cherkasova, A.A. Baranov*, Yu.A. Valogina*

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; *Yaroslavl State Medical Academy

Objective: to estimate the concentration of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (CCPA), the frequency of their increase, and their diagnostic value in children with early juvenile arthritis (JA).

Subjects and methods. Sera from 80 patients (36 girls and 44 boys) aged 1,5 to 16 years (mean age $8,5 \pm 5,03$ years) who had early JA were tested for CCPA. The diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and juvenile chronic arthritis (JCA) was made in 19 and 57 patients, respectively; the duration of JA being < 3 months in 4. The systemic type of JA was present in 8 (10%) children; the polyarticular and oligoarticular types in 37 (46,2%) and 35 (43,8%) children, respectively. The duration of the disease in all children did not exceed 6 months. A comparison group comprised 54 adult patients with early rheumatoid arthritis (RA), 27 with undifferentiated arthritis (UDA), and 37 apparently healthy children. The concentration of CCPA was measured by immunoassay using the commercial oAxis Shield Diagnostics kits (United Kingdom), the upper normal range being 5 U/ml.

Results. The higher levels of CCPA were revealed in 7 (8,8%) children with early JA. Their frequency was higher than that in healthy children; however, it was lower than that in adult patients with RA and comparable with UDA. CCPAs were detected more frequently in JCA and rheumatoid factor (RF)-positive patients. Higher concentrations were observed in patients with RF-positive polyarticular JA. There were correlations of CCPA with the number of swollen and tender joints, RF.

Conclusion. In patients with early JA, the detection rate of CCPA is significantly higher than that in healthy children and comparable with that of RF. CCPAs have a high specificity for the diagnosis of JRA (an independent nosological entity within JA) and are a risk factor of polyarthritis. The early detection of CCPA alone or in combination with RF in JA patients may serve the basis for the early use of active, frequently aggressive therapy.

Key words: early juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor.

Ювенильный (юношеский, детский) артрит (ЮА) — хроническое воспалительное заболевание суставов неуточненной этиологии. ЮА представляет собой совокупность неоднородных заболеваний, среди которых выделяют ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) и ювенильный хронический артрит (ЮХА), а также 3 основных варианта дебюта и течения болезни (системный, поли- и олигоартрикулярный). Диагностика ЮА затруднена, особенно на ранних стадиях ввиду отсутствия как современных диагностических критериев, так и достоверных лабораторных тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [1–5]. Ревматоидный фактор (РФ), имеющий существенное значение для диагностики ревматоидного артрита (РА) у взрослых, у пациентов с ЮА выявляется лишь в 15–20% случаев [6] и, по мнению ряда исследователей, является прогностическим маркером тяжести суставного синдрома [7–9]. С наличием серопозитивности и титрами РФ значимо коррелируют ранние и отдаленные исходы суставного синдрома. Частота выявления антинуклеарного фактора (АНФ) варьирует от 2 до 70% (при олигоартрите — 65–85%) и в сочетании с ранним возрастом дебюта болезни, женским полом и олигоартритом обуславливает высокий риск поражения глаз и развития увеита [6–12].

Сегодня определенное диагностическое значение придается антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые являются одним из наиболее перспективных (в диагностическом и прогностическом плане) тестов у больных РА. Чувствительность АЦЦП для РА в среднем составляет 41–88%, что сравнимо с частотой выявления РФ и даже превышает ее [13–15]; показана также высокая специфичность этого теста для РА (96–98%) [16]. По данным разных авторов, АЦЦП обнаруживаются у 34–69,3% РФ-негативных пациентов, что свидетельствует об их дополнительной диагностической ценности [14, 17, 18]. В литературе имеются также данные о частоте выявления АЦЦП при раннем РА, которая составляет около 50% [14, 17, 19, 20]. В некоторых работах отмечено большое диагностическое значение комбинации РФ и АЦЦП, специфичность которой достигает 100%, особенно при ранних сроках заболевания [19]. Зарегистрирована высокая корреляция АЦЦП с показателями активности РА (СРБ, СОЭ), а также с его более тяжелым течением и формированием костной деструкции [14, 17, 18].

В последние годы был проведен ряд исследований, посвященных определению АЦЦП у детей с ЮА (табл. 1) [2, 21–25]. Первые публикации [2] свидетельствовали о низкой частоте выявления этого маркера у детей с ЮА (1,8%) и его ограниченном диагностическом значении для РФ-позитивного ювенильного полиартрита. Частота АЦЦП в последующих исследованиях варьировала от 2 до 29% [2, 22–31]. У пациентов с РФ-позитивным полиартритом частота выявления этого показателя была значи-

тельно выше, чем при серонегативном, а также других вариантах ЮА, и составила от 12,5 до 100%.

Все публикации указывают на возможную роль АЦЦП в формировании у больного ЮА типичного для взрослых РА с развитием деструктивного эрозивного процесса, требующего раннего назначения серьезного лечения.

Таким образом, исследования значения иммунологических параметров для ранней диагностики ЮА, проводимые зарубежными авторами, демонстрируют разноречивые результаты, однако показывают, что в некоторых случаях обнаружение определенных маркеров может оказать существенную помощь в выборе терапевтической тактики и послужить основанием для применения более активных методов лечения пациентов.

Целью исследования явилось определение концентрации и частоты повышения уровней АЦЦП и их диагностического значения у детей с ранним ЮА.

Материал и методы. Диагностика АЦЦП была проведена у 80 пациентов с ранним ЮА: 36 девочек, 44 мальчика,

Таблица 1. Частота выявления АЦЦП у больных ЮА, по данным различных авторов (2002–2008 гг.)

| Автор, год | Число больных | ЮА, % | ЮА, полиартрит, РФ+, % | РА, % |
|------------------------------|---------------|-------|------------------------|-------|
| T. Avcin и соавт., 2002 | 109 | 1,8 | 12,5 | 63 |
| M. Van Rossum и соавт., 2003 | 71 | 15 | 73 | — |
| O. Kasapcopur и соавт., 2004 | 122 | 2,5 | 25 | 70 |
| J.S. Kwok и соавт., 2005 | 59 | 10,2 | 80 | 55 |
| S.H. Machado и соавт., 2005 | 45 | 2 | 20 | — |
| E.D. Ferucci и соавт., 2005 | 100 | 13 | 57 | — |
| J. Brunner и соавт., 2006 | 159 | 4,4 | 100 | — |
| V. Gerloni и соавт., 2007 | 369 | 12,7 | 82 | 89,3 |
| B.J. Mistry и соавт., 2008 | 28 | 29 | 100 | — |

Таблица 2. Характеристика больных ранним ЮА, обследованных на АЦЦП

| Показатель | АЦЦП (n=80) |
|-----------------------|----------------------------|
| Диагноз: | |
| ЮРА | 19 (23,8) |
| ЮХА | 57 (71,2) |
| ЮА | 4 (5) |
| Вариант ЮА: | |
| системный | 8 (10) |
| полиартрикулярный | 37 (46,2) |
| олигоартрикулярный | 35 (43,8) |
| Пол, ж./м. | 36/44 |
| Возраст, годы | 1,5–16 (в среднем 8,5±5,0) |
| Давность заболевания: | |
| до 1 мес | 13 (16,3) |
| >1–3 мес | 36 (45) |
| >3–6 мес | 31 (38,7) |

Примечание. В скобках — процент больных.

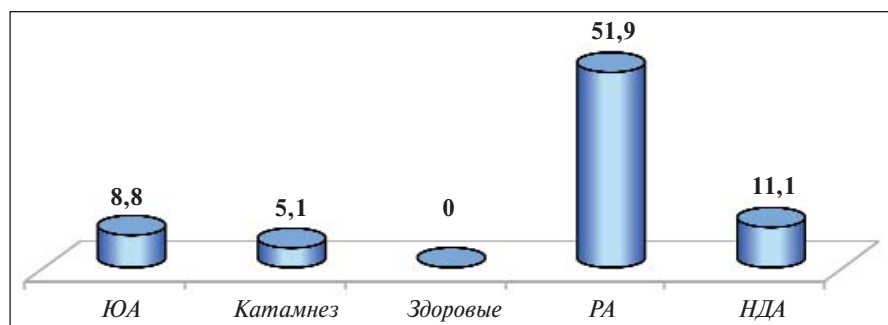


Рис. 1. Частота (%) повышения уровня АЦЦП у больных ранним ЮА и в группах сравнения

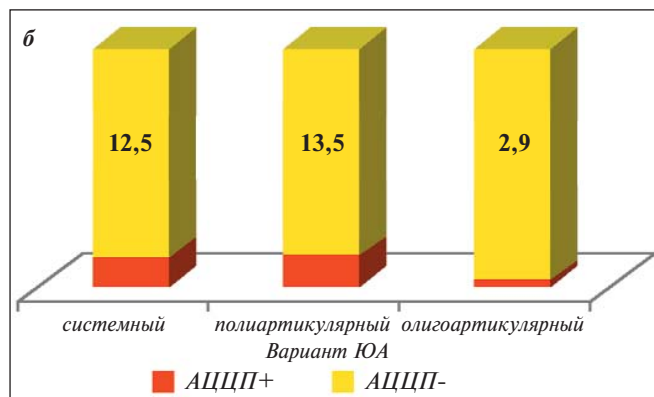
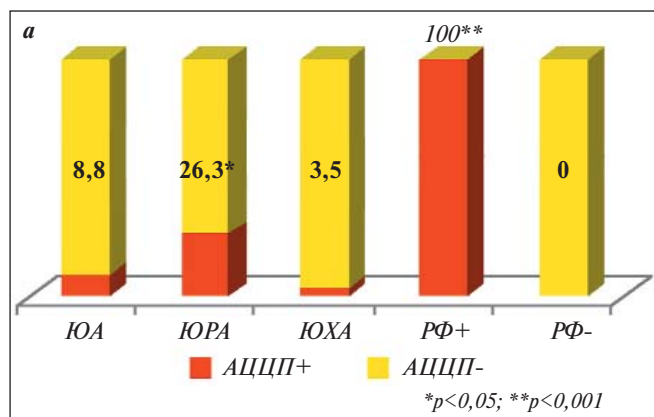


Рис. 2. Частота (%) повышения уровня АЦЦП при различных вариантах ЮА (а, б)

средний возраст $8,5 \pm 5,03$ года (табл. 2). С диагнозом ЮРА — 19 больных, ЮХА — 57, ЮА с длительностью < 3 мес — 4. Системный вариант ЮА зафиксирован у 8 (10%) детей, полиартикулярный — у 37 (46,2%), олигоартикулярный — у 35 (43,8%).

В катамнезе (через 1—2 года наблюдения) на АЦЦП исследованы сыворотки крови 38 детей. В группу сравнения вошли 54 пациента с ранним РА, 27 — с недифференцированным артритом (НДА), 37 условно здоровых детей.

Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Axis Shield Diagnostics» (Великобритания), верхняя граница нормы — 5 ЕД/мл; IgM РФ, hs-СРБ — методом лазерной нефелометрии на автоматическом анализаторе BN-100 («Dade Behring», Германия), верхняя граница нормального содер-

жания IgM РФ — 15 МЕ/мл., hs-СРБ < 5 мг/л; АНФ — методом реакции непрямой иммунофлюоресценции на срезах печени крыс.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ для IBM PC Statistica 7,0, «БИОСТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков применяли стандартные методы вариационной статистики с определением среднего арифметического значения (M), среднего (стандартного) квадратичного отклонения (σ), для неправильного

распределения — медиану (Me) и интерквартильный размах (ИР). Достоверность различий между группами при сравнении количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, а также теста Манна—Уитни. Корреляционные зависимости определялись по методу Спирмена. При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий χ^2 . При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Определялись чувствительность и специфичность АЦЦП для ЮА в сравнении с группой здоровых детей, для ЮРА по отношению к ЮХА, а также при полиартикулярном варианте по сравнению с олигоартритом.

Результаты и обсуждение. Повышенные уровни АЦЦП были выявлены у 7 (8,8%) детей с ранним ЮА, в катамнезе — у 2 (5,1%), среди здоровых не обнаружены ни у одного (рис. 1). Частота выявления повышенного уровня АЦЦП была ниже, чем у взрослых пациентов с ранним РА ($p < 0,001$) и сопоставима с таковой у больных НДА ($p = 0,9$).

АЦЦП определялись чаще у больных ЮРА — 26,3% в отличие от ЮХА — 3,5% ($p = 0,01$) и заметно чаще при РФ-позитивном ЮА ($p < 0,001$). Достоверных отличий при различных вариантах ЮА (системный, поли-, олигоартикулярный) не выявлено (рис. 2, а, б).

Концентрация АЦЦП в сыворотке крови у пациентов с ранним ЮА колебалась от 0,09 до 912,2 (Ме — 0,4, ИР 0,3—0,7) ЕД/мл, что превышало уровень у здоровых доноров (Ме — 0,3, ИР 0,2—0,4, $p < 0,001$), не отличалось от показателей у пациентов с НДА ($p = 0,15$) и у детей с ранним ЮА в катамнезе — от 0,2 до 100 ЕД/мл (Ме — 0,5, ИР 0,4—0,8, $p = 0,2$). Концентрация АЦЦП у больных ЮА была ниже, чем при РА ($p < 0,001$). У детей с ЮРА и ЮХА показатели достоверно не различались ($p = 0,21$). Значимая разница уровней АЦЦП ($p = 0,001$) зафиксирована между РФ-позитивными и негативными больными, а также поли- и олигоартикулярными вариантами ЮА ($p = 0,04$).

Обнаружены достоверные корреляции АЦЦП с клиническими показателями активности болезни — числом припухших суставов — ЧПС ($R = 0,3$; $p = 0,02$) и болезненных суставов — ЧБС ($R = 0,3$; $p = 0,01$), но не с лабораторными признаками — СРБ ($R = 0,23$; $p = 0,11$), СОЭ ($R = 0,2$; $p = 0,15$), что, как и вариант течения ЮА, отражает распространенность и тяжесть суставного поражения. Отсутствовали корреляции с показателями опросника CHAQ ($R = 0,1$; $p = 0,4$), полом ($R = -0,12$; $p = 0,29$) и возрастом ($R = 0,13$; $p = 0,25$) больных, хотя дети с повышенным уров-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Основные характеристики пациентов с ранним ЮА, тестированных на АЦЦП

| Показатель | Все пациенты (n=80) | АЦЦП+ (n=7) | АЦЦП- (n=73) | p |
|------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Возраст, годы, Ме, ИР | 9,0 (4,0—14,0) | 14,0 (9,5—15,0) | 6,8 (3,5—13,0) | 0,02 |
| Пол, ж. (%) | 36 (45) | 5 (71,4) | 28 (38,4) | 0,19 |
| Число больных с РФ+ | 5 | 5 | 0 | <0,001 |
| Концентрация АЦЦП, Ме, ЕД/мл | 0,4 | 110,0 | 0,4 | <0,001 |
| СРБ, Ме, мг/л | 5,4 | 7,5 | 4,8 | 0,5 |
| СОЭ, Ме, мм/ч | 24,5 | 35,5 | 24,0 | 0,7 |
| ЧПС, Ме | 5,0 | 10,5 | 4,0 | 0,04 |
| ЧБС, Ме | 5,0 | 12,5 | 4,0 | 0,1 |
| Число больных с АНФ+ | 15 | 1 | 14 | 0,8 |

нем АЦЦП были достоверно старше пациентов с нормальным уровнем антител (табл. 3).

У детей с повышенным уровнем АЦЦП чаще определялся РФ, с которым была выявлена достоверная корреляция ($R=0,5$; $p<0,001$), в то время как взаимосвязи с АНФ обнаружить не удалось ($R=-0,02$; $p=0,9$).

Важным для прогнозирования заболевания на ранних этапах является проведение дифференциального диагноза в рамках ЮА и своевременное установление диагноза ЮРА как наиболее очерченной в клиническом плане нозологической формы. У взрослых для установления диагноза РА высокочувствительными и специфичными являются АЦЦП. Данные о чувствительности и специфичности этого показателя у детей с ЮА крайне немногочисленны.

Проведенный анализ показал, что РФ и АЦЦП, несмотря на невысокую чувствительность, характеризовались высокой специфичностью по сравнению с контролем (табл. 4), что свидетельствует о важном значении их для ранней диагностики ЮА, особенно в случае необходимости проведения дифференциального диагноза с неревматической патологией.

РФ и АЦЦП, а также их комбинации при ЮРА встречались достоверно чаще, чем при ЮХА (3,0—22,9%) (табл. 5). Специфичность АЦЦП и РФ для ЮРА по отдельности и в комбинации по отношению к ЮХА была равнозначно высокой (96,5—97%).

Частота выявления повышенных уровней РФ, АЦЦП достоверно не различалась при поли- и олигоарткулярном варианте ЮА, однако обнаружение РФ и АЦЦП изолированно или в комбинациях было высокоспецифичным для полиартрита — более серьезного варианта ЮА с риском развития тяжелой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата. Полученные дан-

Таблица 4. Чувствительность и специфичность АЦЦП и РФ для раннего ЮА по сравнению с контролем

| Показатель | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|------------|---------------------|------------------|
| АЦЦП | 8,8 | 100 |
| РФ | 10,9 | 100 |

Таблица 5. Чувствительность и специфичность АЦЦП и РФ для раннего ЮРА по сравнению с ЮХА

| Показатель | ЮРА | Чувствительность, % ЮХА | p | Специфичность, % |
|------------|------|----------------------------|------|------------------|
| АЦЦП | 26,3 | 3,5 | 0,01 | 96,5 |
| РФ | 36,4 | 3,0 | 0,01 | 97 |
| АЦЦП + РФ | 36,4 | 3,0 | 0,01 | 97 |
| АНФ | 6,7 | 33,3 | 0,09 | 66,7 |

ные позволяют считать эти маркеры прогностически значимыми для ранней диагностики и своевременного назначения адекватного лечения.

Закключение. Частота выявления АЦЦП у пациентов с ранним ЮА была невысокой, но достоверно выше, чем у здоровых детей, и сопоставима с частотой определения РФ. Несмотря на низкую чувствительность, АЦЦП обладает высокой специфичностью для диагностики ЮРА (самостоятельной нозологической единицы в рамках ЮА), что особенно важно на начальном этапе формирования болезни. Раннее обнаружение АЦЦП изолированно или в комбинации с РФ может указывать на вероятность формирования полиарткулярного суставного синдрома, который чаще всего приводит к развитию значительной функциональной недостаточности суставов, что позволяет считать этот показатель ранним диагностическим маркером для прогнозирования более серьезного заболевания и поводом для раннего назначения активной, нередко агрессивной терапии с целью предотвращения инвалидизации.

1. Avcin T., Ambrozic A., Bozic B. et al. Estimation of anticardiolipin antibodies, anti-I2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective longitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(1):101—8.
2. Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:608—11.
3. Gedalia A., Molina J.F., Garcia C.O. et al. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. *Lupus* 1998;7(8):551—3.
4. Lawrence J.M. 3rd, Moore T.L., Osborn T.G. et al. Autoantibody studies in juvenile rheumatoid arthritis. *Sem Arthr Rheum* 1993;22(4):265—74.
5. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528—34.
6. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Chronic arthritis in childhood In: Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed 2005.
7. Flato B., Lien G., Smerdel A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386—93.
8. Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in JIA. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):89—93.
9. Van Der Net J., Prakken A.B., Helders P.J. et al. Correlates of disablement in polyarticular JCA. A cross-selection study. *Br J Rheumatol* 1996;35:91—100.
10. Пуринь В.И. Диагноз, лечение и прогноз хронических артритов у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1999.
11. Салугина С.О. Клинико-лабораторная характеристика ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
12. Machado S.H., Carlos A. von Muhlen, Brend J.C.T. et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(6):491—4.
13. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2004;12:64—8.
14. Чемерис Н.А., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Клин мед* 2005;8:48—54.
15. Rycke L., Peene I., Hoffman I.E.A. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587—93.
16. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthr Rheum* 2000;43:155—63.
17. Jansen L.M., van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I. et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1691—5.
18. Vallbracht I., Rieber J., Oppermann M. et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1079—84.
19. Ates A., Karaaslan Y., Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):499—504.
20. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(2):150—7.
21. Brunner J., Sitzmann F.C. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic. *Arthr Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):449—51.
22. Lee D.M., Schur P.H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870—4.
23. Low J.M., Chauhan A.K., Kietz D.A. et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1829—33.
24. Mistry B.J., Faller G., Tikly M. Anti-cyclic citrullinated peptide: its prevalence and clinical significance in a South African cohort with juvenile idiopathic arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress. London, UK, 14—17 September 2008. Abstract Book. p. 76.
25. Van Rossum M., van Soesbergen R., de Kort S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(4):825—8.
26. Boehme M., Jouquan J., Blaschek M. et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in JIA. *J Pediatr* 2005;81:491—4.
27. Ferucci E.D., Majka D.S., Parrish L.A. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52(1):239—46.
28. Gerloni V., Teruzzi B., Salmaso A. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (aCCP-Abs) in juvenile idiopathic arthritis (JIA). A monocentric prospective study of 369 patients cohort. 14th European Paediatric Rheumatology Congress, Istanbul, Turkey, 5—9 September 2007. Abstract Book. p.185.
29. Kasapcopur O., Altun S., Aslan M. et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1687—89.
30. Kwok J.S., Hui K.H., Lee T.L. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand J Rheumatol* 2005;34(5):359—66.
31. Li B., Ye Z., Guo F. et al. Clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile rheumatoid arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress, London, UK, 14—17 September 2008. Abstract Book. p. 82.

Результаты открытого клинического исследования эффективности лефлуномида при ревматоидном артрите

И.М. Марусенко

Петрозаводский государственный университет

Цель исследования — оценка эффективности лефлуномида у больных ревматоидным артритом в сравнении с метотрексатом.

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента, получавшие лефлуномид, у которых определяли динамику суставного